

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-500811

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)1月26日

(51) Int. Cl. *	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 239/42		Z 8615-4C	
A 6 1 K 7/16		7252-4C	
31/505	A D P	9454-4C	
C 0 7 D 239/47		Z 8615-4C	
253/06	A	7433-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-506177
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)1月9日
 (85) 翻訳文提出日 平成5年(1993)7月12日
 (86) 国際出願番号 PCT/US92/00152
 (87) 国際公開番号 WO92/11853
 (87) 国際公開日 平成4年(1992)7月23日
 (31) 優先権主張番号 640, 271
 (32) 優先日 1991年1月11日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), AU, CA, JP, KR, US

(71) 出願人 ザ ロックフェラー ユニヴァーシティ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10021
 ニューヨーク ヨーク アベニュー
 1230
 (72) 発明者 ウルリク ピーター シー
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州
 07675 オールド タッパン ディ ウォ
 ルフ ロード 148
 (72) 発明者 セラミ アントニー
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 11964
 シェルター アイランド ラム アイラ
 ンド ドライブ (番地なし)
 (74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

最終頁に続く

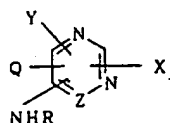
(54) 【発明の名称】 アミノ置換ピリミジン、その誘導体及びその使用方法

(57) 【要約】

本発明は非酵素的架橋(タンパク質老化)を抑制するための組成物及び方法に関する。それ故、標的タンパク質の初期グリコシル化により生成されたこのような標的タンパク質の早期グリコシル化生産物のカルボニル部分と反応することにより標的タンパク質の後生的グリコシル化最終生産物の生成を抑制できる薬剤を含む組成物が開示される。その方法は標的タンパク質をその組成物と接触させることを含む。食品の損傷及び動物タンパク質の老化が治療し得るので、本発明の工業上及び治療上の用途の両方が考えられる。

請 求 の 範 囲

1. 式



(式中

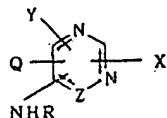
ZはNまたはCH-であり

X, Y及びQは夫々独立に水素、アミノ基、炭素環基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル基、チオ基またはヒドロキシ基であり、かつ

Rは水素またはアミノ基である)

の化合物、それらの相当する3-オキサイド、それらの生物適合性の塩、医薬上許される塩及びこれらの混合物からなる群から選ばれた化合物の有効量と、その担体を含むことを特徴とする標的タンパク質の後生的グリコシル化を抑制する組成物。

2. 式



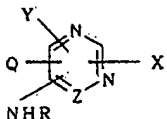
(式中

ZはNまたはCH-であり、

X, Y及びQは夫々独立に水素、アミノ基、炭素環基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル基、チオ基またはヒドロキシ基であり、かつ

Rは水素またはアミノ基である)

の化合物、それらの相当する3-オキサイド、それらの生物適合性の塩、医薬



(式中、

ZはNまたはCH-であり

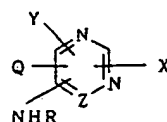
X, Y及びQは夫々独立に水素、アミノ基、炭素環基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル基、チオ基またはヒドロキシ基であり、かつ

Rは水素またはアミノ基である)

の化合物、それらの相当する3-オキサイド、それらの生物適合性の塩、医薬上許される塩及びこれらの混合物からなる群から選ばれた化合物の有効量と、その担体を含む組成物と接触させることを特徴とする標的タンパク質の後生的グリコシル化の抑制方法。

15. 動物中の標的タンパク質の後生的グリコシル化最終生成物の生成を抑制する動物の治療方法であって、

前記の方法が有効量の医薬組成物を投与することを含み、前記の医薬組成物が式



(式中、

ZはNまたはCH-であり、

X, Y及びQは夫々独立に水素、アミノ基、炭素環基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル基、チオ基またはヒドロキシ基であり、かつ

Rは水素またはアミノ基である)

の化合物、それらの相当する3-オキサイド、それらの生物適合性の塩、医薬

上許される塩及びこれらの混合物からなる群から選ばれた化合物の医薬上有効な量と、その担体を含むことを特徴とする動物中の標的タンパク質の後生的グリコシル化を抑制するために動物に投与するための医薬組成物。

3. 前記の化合物が、Rがアミノ基であり、かつZがCH基である式を有する請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

4. 前記の化合物が2-ヒドラジノ-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジンである請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

5. 前記の化合物が、Rが水素であり、かつZがCH基であり、かつX, YまたはQの一つがアミノ基である式を有する請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

6. 前記の化合物が4-5-ジアミノピリミジンである請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

7. 前記の化合物が6-(1-ビベリジノ)-2, 4-ジアミノピリミジン3-オキサイドである請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

8. 前記の化合物が4-5-ジアミノ-2-チオピリミジンである請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

9. 前記の化合物が4, 5-ジアミノ-6-メチル-2-チオピリミジンである請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

10. 前記の化合物が、Rが水素であり、ZがCH基であり、かつX, YまたはZの一つがアミノ低級アルキル基である式を有する請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

11. 前記の化合物が4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジンである請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

12. 前記の化合物が、Rが水素であり、かつZがNである式を有する請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

13. 前記の化合物が3-アミノ-6-メチル-1, 2, 4-トリアジン-5(2H)-オンである請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

14. 標的タンパク質を式

上許される塩及びこれらの混合物からなる群から選ばれた化合物と、その担体を含むことを特徴とする動物の治療方法。

16. 前記の化合物が、Rがアミノ基であり、かつZがCH基である式を有する請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

17. 前記の化合物が2-ヒドラジノ-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジンである請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

18. 前記の化合物が、Rが水素であり、ZがCH基であり、かつXまたはYの一つがアミノ基である式を有する請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

19. 前記の化合物が4, 5-ジアミノピリミジンである請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

20. 前記の化合物が6-(1-ビベリジノ)-2, 4-ジアミノピリミジン3-オキサイドである請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

21. 前記の化合物が4, 5-ジアミノ-2-チオピリミジンである請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

22. 前記の化合物が4, 5-ジアミノ-6-メチル-2-チオピリミジンである請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

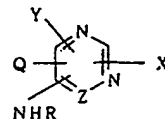
23. 前記の化合物が、Rが水素であり、ZがCH基であり、かつXまたはYの一つがアミノ低級アルキル基である式を有する請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

24. 前記の化合物が4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジンである請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

25. 前記の化合物が、Rが水素であり、かつZがNである式を有する請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

26. 前記の化合物が3-アミノ-6-メチル-1, 2, 4-トリアジン-5(2H)-オンである請求の範囲第14項または第16項に記載の方法。

27. 式



(式中、

ZはNまたはCH₂であり、

X、Y及びQは夫々独立に水素、アミノ基、炭素陽基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル基、チオ基またはヒドロキシ基であり、かつ

Rは水素またはアミノ基である)

の化合物、それらの相当する3-オキシドからなる群、それらの生物適合性の塩、医薬上許される塩及びこれらの混合物から選ばれた化合物の後生的グリコシル化最終生成物の生成を抑制するのに有効な量と、その担体を含む組成物を投与することを特徴とする口腔中の非酵素的ブラウニングにより生じる歯の黄変の抑制方法。

関連刊行物

本件出願人は本発明の主題に関する下記の文献の共同著者である。"非酵素的グリコシル化コラーゲンによる可溶性タンパク質の共有結合・免疫複合体のその場の生成における役割"、ブラウンリー(Brownlee)ら、J. Exp. Med., 158, pp. 1730-1744(1983); 及び"タンパク質の熱成・ポリペプチドとグルコースの反応からの蛍光発色団の単離及び同定"、ポンゴ(Pongor)ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, pp. 2684-2688, (1984)。並びに"組織中の後生的(ADVANCED)グリコシル化最終生成物及び糖尿病合併症の生化学上の基礎"、ブラウンリーら、The New Eng. J. of Med., 318, pp. 1315-1321(1988)。上記の刊行物の全てが参考として本明細書に含まれる。

発明の背景

本発明は、一般にグルコース及びその他の還元糖とタンパク質の反応により生じるタンパク質の老化に関するものであり、更に詳しくは、非酵素的グリコシル化タンパク質の反応並びにしばしばその結果として得られる後生的グリコシル化最終生成物の生成及び架橋の抑制に関する。

グルコースとタンパク質の反応はかなり長い間にわたって知られている。その最も早い出現は食品の調理中の褐色色素の発生であり、これが1912年にマイラード(Maillard)により同定され、彼はグルコースまたはその他の還元糖がアミノ酸と反応して付加物を生成し、これらが一連の脱水及び転位を受けて安定な褐色色素を生成することを観察した。マイラード著、C. R. Acad. Sci., 154, pp. 66-68, (1912)を参照のこと。更に別の研究は、貯蔵され、熱処理された食品がグルコースとポリペプチド類の反応の結果として非酵素的ブラウニング(browning)を受けること、そしてタンパク質がその結果として架橋され、従って低下された生物学的

利用能を示すことを示唆した。

還元糖と食品タンパク質のこの反応は、生体内でそれに匹敵するものを有することがわかった。こうして、アマドリ(Adadori) 生物物として知られている安定な1-デオキシシクロ付加物を生成するグルコースとタンパク質の遊離アミノ基の非酵素的反応がヘモグロビンで生じることが示されており、この場合、グルコースとの反応によるヘモグロビンのβ鎖のアミノ末端の転位がヘモグロビンA₁として知られている付加物を生成する。また、その反応は種々のその他の生体タンパク質、例えば、水晶体、コラーゲン及び神経タンパク質で生じることがわかった。バン(Bunn)ら著、Biochem. Biophys. Res. Comm., 67, pp. 103-109(1975); ケーニグ(Koenig)ら著、J. Biol. Chem., 252, pp. 2992-2997(1977); モニエール(Monnier)ら著、Maillard Reaction in Food and Nutrition, ワラー(Waller, G. A.) 編集、American Chemical Society 215, pp. 431-448(1983); 並びにモニエール及びセラミ(Cerami)著、Clinics in Endocrinology and Metabolism, 11, pp. 431-452(1982)を参照のこと。

更に、後期マイラード生成物のスペクトル特性及び蛍光特性と同様のスペクトル特性及び蛍光特性を有する褐色色素がまた幾つかの産物タンパク質、例えば、老人からのレンズタンパク質及びコラーゲンに関して生体内で観察された。色素の年齢に比例した増加が20才〜90才のヒトの硬膜コラーゲンで観察された。モニエールら著、Science 211, pp. 491-493(1981); モニエールら著、Biochem. Biophys. Acta, 760, pp. 97-103(1983); 及びモニエールら著、Proc. Natl. Acad. Sci., 81, pp. 583-587(1984)を参照のこと。重要なことに、コラーゲンの老化はグルコースにより誘発された架橋により生体外で模倣し得る。そしてまた注目されるように、コラーゲンによるその他のタンパク質の損傷及び付加物の生成が架橋反応により生じることが理論化され、そして肝臓の基底膜中のアルブミン及び抗体の観察される萎縮を説明すると考えられる。ブラウンリーら著、J. Exp. Med., 158, pp. 1739-1744(1983); 及びコーン(Kohn)ら著、Diabetes, 33, No. 1, pp. 57-59(1984)を参照のこと。

現の米国特許出願第798,032号明細書には、理想的タンパク質とグルコースの初

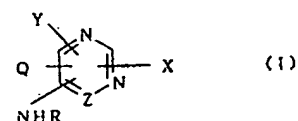
シ化最終生成物の生成を抑制するのに利用できる方法及び関連する薬剤が開示されていた。従って、抑制は、グリコシル化タンパク質と架橋された後期の生産物を生成する付加的なタンパク質物質のその後の反応を中断するために現れた早期グリコシル化生産物とインヒビターの反応として起こるものと仮定された。インヒビターとして同定された薬剤の一種はアミノグアニジンであり、更なる試験の結果がこれに関してその効力を裏証した。

アミノグアニジン及び同様の化合物で得られた成功は有望であるが、利用能を拡大し、そしておそらくこの潜在的な活性の範囲並びにその診断上及び治療上の実用性を拡大する更に別のインヒビターを同定し、開発することの要求があり続ける。

発明の要約

本発明によれば、タンパク質の後生的グリコシル化(タンパク質老化)の抑制のための方法及び組成物が開示される。特に、組成物は後生的グリコシル化最終生成物の生成のための目的酵素的架橋(タンパク質老化)を抑制するための薬剤を含む。これらの薬剤は、グルコースとタンパク質の反応からの早期グリコシル化生産物と反応でき、かつ更なる反応を防止することができる物質から選択し得る。生体内または食品中に存在するその他の反応性の糖(リゴース、ガラクトース及びフラクトースを含む)により生じる架橋がまた本発明の方法及び組成物により防止されるであろう。

これらの薬剤は、下記の構造式を有する化合物、それらの相当する3-オキシド、それらの生物適合性の塩、医薬上許される塩又はこれらの混合物と、その担体を含む。



(式中、

ZはNまたはCH-であり、

X、Y及びQは夫々独立に水系、アミノ基、複素環基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル基、チオ基またはヒドロキシ基であり、かつ

Rは水系またはアミノ基である)

本発明の組成物中に使用される化合物は、早期グリコシル化生成物と反応し、それにより同生成物がその後該生成物のグリコシル化最終生成物（これらはタンパク質をもち、それによりタンパク質老化をもち）を生成することを防止することが明らかである。

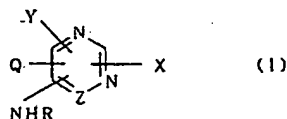
また、本発明は、早期グリコシル化生成物の段階で初期グリコシル化タンパク質を所定量の本発明の一種以上の薬剤またはこれらを含む組成物と接触させることによるタンパク質老化の抑制方法に関する。本発明の方法が工業上の適用を有する場合には、一種以上の薬剤がタンパク質抽出物の場合にはタンパク質の混合物への導入により、または一種以上のタンパク質を含む食品への適用もしくは導入により当該タンパク質に適用されて特別な食品の早期老化及び損傷を防止し得る。

後生的グリコシル化最終生成物の生成を抑制する能力は、タンパク質老化が重大な損傷であるような全ての用途においてそれをもって重要な意味を有する。こうして、食品技術の領域では、食品損傷の遅延は、最低限の安定性の成る種の食品を腐敗し難くし、それ故、消費者に更に一層利用し易くすることにより明らかな経済上及び社会上の利益を与えるであろう。損傷が減少されるにつれて検査、除去及び交換の費用が低減され、そして食品の延長された利用能が市場におけるそれらの価格を安定化することを助けることができるであろう。同様に、タンパク質の損傷が問題であるようなその他の工業用途では、このようなタンパク質を含む組成物中の本発明の薬剤の混合がこれらの延長された有効寿命を助成するであろう。動物にアレルギー及び喘息を含む病気を引き起こすことが知られている現在使用されている食品防腐剤及び変色防止剤、例えば、二酸化硫黄が、本明細書に記載された化合物の如き化合物で置換し得る。

本発明の方法は特別な治療用途を有する。何となれば、そのマイラードプロセ

好ましい実施態様の詳細な説明

本発明によれば、動物及び植物の両方に存在する幾つかの典型的タンパク質において後生的グリコシル化最終生成物の生成を抑制すると考えられる薬剤、前記の薬剤を含む医薬組成物を含む組成物及び関連する方法が開発された。特に、本発明は下記の構造式を有する化合物、それらの相当するジ-オキサイド、それらの生物適合性の塩、医薬上許される塩又はこれらの混合物を含む一種以上の薬剤と、その担体を含む組成物に関する。



(式中、

ZはNまたはCH-であり、

X、Y及びQは夫々独立に水系、アミノ基、複素環基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル基、チオ基またはヒドロキシ基であり、かつ

Rは水系またはアミノ基である)

X、YまたはQ置換基が環の置換基にある式(1)の化合物は互変異性体として存在し、例えば、2-ヒドロキシピリミジンは2-(1H)-ピリミジンとしても存在し得る。両方の形態が本発明により包含されることが意図されている。

本明細書に記載される低級アルキル基は1-6個の炭素原子を含み、その例として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、及びこれらの相当する分枝鎖異性体が挙げられる。本明細書に記載される複素環基は3-6個の炭素原子を含み、ピロリジン、2-メチルピロリジン、ピペリジン、2-メチルピペリジン、モルホリン、及びヘキサメチレンアミノのような基により例示される。

式(1)中の“流動的な”X、Y、Q及びNHR結合は、これらの置換基があらゆる利

用が生体中の重要なタンパク質の幾つか、中でもコラーゲン、エラスチン、レノタンパク質、及び腎臓の糸球体基底膜に強く作用するからである。これらのタンパク質は年齢（それ故、“タンパク質老化”という用語の適用）及び糖尿病の結果の両方で劣化する。従って、後生的グリコシル化最終生成物の生成を遅延し、または実質的に抑制する能力は、糖尿病の治療の見込みを有し、そして勿論、性質を改善し、そしておそらく動物の寿命の期間を改善する。

また、本発明の薬剤は身辺の外観及び衛生の領域で有益である。何となれば、それらは抗ブランク性を有するカチオン性抗菌剤、例えば、クロルヘキシジンによる歯の汚染を防止するからである。

それ故、本発明の目的は、後生的グリコシル化最終生成物の生成を相当に抑制することにより、タンパク質とグルコース及びその他の反応性の糖の反応の最終結果として生じるタンパク質の広範囲にわたる損傷を抑制する方法を提供することである。

本発明の別の目的は、早期グリコシル化生成物として特定される初期グリコシル化タンパク質との反応を特徴とする上記の方法を提供することである。

本発明の別の目的は、前記の後生的グリコシル化最終生成物を生成する前記の早期グリコシル化生成物の転位及び架橋を防止する上記の方法を提供することである。

本発明の更に別の目的は、上記の方法において前記の早期グリコシル化生成物との反応に関与し得る薬剤を提供することである。

本発明の更に別の目的は、上記の方法及び薬剤に類することによりタンパク質老化の悪い結果を治療する治療方法を提供することである。

本発明の更に別の目的は、上記の方法及び薬剤に類することにより歯の変色を抑制する方法を提供することである。

本発明の更に別の目的は、本発明の薬剤を全て含む医薬組成物を含む組成物を提供することである。

その他の目的及び利点は、以下の説明を考慮することにより当業者に明らかになる。

Qのヒドロキシ置換が窒素原子に存在し得る。

式(1)により含まれる化合物の中で、置換基の或る組み合わせが好ましい。例えば、Rとして水系、CH基を有し、そしてX、YまたはQの少なくとも一つとして別のアミノ基を有する化合物が好ましい。また、Rが水系であり、ZがCH基であり、かつXまたはYの一つがアミノ低級アルキル基である化合物の群が好ましい。別の好ましい化合物の群は、Rが水系であり、かつZがN（置換）である化合物である。或る置換基のパターンが好ましく、例えば、6位（IUPACの番号付け、Z=CH）が置換されていることが好ましく、アミノ基またはニトロを含む基により置換されていることが最も好ましい。また、X、Y及びQの二つ以上が水系以外である化合物が好ましい。

本発明の代表的な化合物は、

2-ヒドラジノ-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン；

4-5-ジアミノピリミジン；

4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン；

6-(ピペリジン)-2-4-ジアミノピリミジン3-オキサイド；

3-アミノ-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン；

4,6-ジアミノピリミジン；

4,5,6-トリアミノピリミジン；

4,5-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン；

2,4,5-トリアミノ-6-ヒドロキシピリミジン；

5,6-ジアミノ-2,4-ジヒドロキシピリミジン；

2,4,6-トリアミノピリミジン；

4,5-ジアミノ-2-メチルピリミジン；

4,5-ジアミノ-2,6-ジメチルピリミジン；

4,5-ジアミノ-2-ヒドロキシ-ピリミジン；

4,5-ジアミノ-2-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン；

2-ヒドラジノピリミジン；

4,6-ジメチル-2-ヒドラジノピリミジン；

3-ヒドラジノ-1,2,4-トリアジン；

- 3-ヒドロジノ-5-ヒドロキシ-1, 2, 4-トリアジン;
 5-ヒドロジノ-3-ヒドロキシ-1, 2, 4-トリアジン;
 5-6-ジアミノ-3-ヒドロキシ-1, 2, 4-トリアジン;
 6-メチル-2, 4, 5-トリアミノピリジン;
 2, 4, 5, 6-テトラアミノピリジン;
 4, 5-ジアミノ-2, 6-ジチオピリジン;
 4, 5-ジアミノ-2-チオピリジン;
 4, 5-ジアミノ-6-ヒドロキシ-2-チオピリジン;
 4, 5-ジアミノ-2-ヒドロキシ-6-チオピリジン; 及び
 1, 5-ジアミノ-6-メチル-2-チオピリジンである。

上記の化合物は、病的タンパク質に因して後生的グリコシル化最終生成物の生成を抑制することができる。後生的グリコシル化最終生成物を生成するタンパク質の架橋はその他のタンパク質の閉じ込めに寄与し、そして皮膚の低下した弾性及びしわの形成、或る種の腎臓疾患、アテローム硬化症、関節炎等の如き症状の生体内の発生を生じる。同様に、非酵素的アラウニングを受ける糖物は劣化し、そして食品の場合には損傷され、または酸化されるようになり、その結果、食料にはならない。こうして、本発明により使用される化合物は、この後期のマイラード効果を抑制し、上記の有害な変化に介入する。

本発明の原理的説明は、後グリコシル化工程、即ち、中でも、ポンゴラの上記の文献及びファーマーらの上記の文献に同定されたような重光発色団（その発色団の存在は糖尿病及び老化の悪い後遺症と関連し、そしてこれらの後遺症を誘発する）の生成を阻止する薬剤を使用することである。理想的な薬剤は、動脈及び腎臓中で起こるような、発色団の生成及びタンパク質間のその付随の架橋並びにその他のタンパク質によるタンパク質の閉鎖を防止するであろう。

本発明の化合物が反応すると考えられる早期グリコシル化生成物の化学的性質は推論のものである。後生的グリコシル化最終生成物の生成に関与し、かつ本発明の化合物との反応により阻止し得るカルボニル部分を有する早期グリコシル化生成物が、仮定された。或る場合には、アマドリ生成物またはそれらの更なる縮合生成物、脱水生成物及び/または転位生成物の反応性カルボニル部分が、縮合

して後生的グリコシル化最終生成物を生成し得る。その他の提案された機構は、アマドリ最終生成物またはその他の早期グリコシル化最終生成物の開裂から一つ以上のカルボニル部分を含む反応性カルボニル化合物（例えば、グリコアルデヒド、グリセアルデヒドまたは3-デオキシグルコノン）の生成（例えば、ゴットシャーク(Gottschalk, A.) 著、(1972), The Glycoproteins (ゴットシャーク編集) パート A pp. 141-157, エルセビア・パブリッシング社(Elsevier Publishing Co.)、ニューヨーク・レイノルズ(Reynolds, T. M.) 著、(1965), Adv. Food Res., 14, pp. 167-283)を参照のこと）であり、そしてアミンまたはアマドリ生成物とのその後の反応によりカルボニルを含む後生的グリコシル化生成物、例えば、ファーマーらの上記の文献により記載されたアルキルホルミルグリコシルピロールを生成することである。

数人の研究者が後生的グリコシル化生成物生成の機構を研究していた。エブルら(1983)による生体外の研究、"Nonenzymatic Glucosylation and Glucose-dependent Cross-linking of Protein", J. Biol. Chem. 258: 9406-9412は、グルコースの不在下での非グリコシル化タンパク質によるグリコシル化タンパク質の架橋に関するものであった。エブルらはマイラード反応の機構を解明しようと探究し、従ってモデル系としてRNA アーゼの制御された初期グリコシル化を行い、その後これを種々の条件下で試験した。一つの局面において、グリコシル化タンパク質物質が単離され、グルコースを含まない環境下に置かれ、それにより架橋の程度を測定するために観察された。

それにより、エブルらは、架橋がグリコシル化タンパク質だけでなく非グリコシル化タンパク質でも同様に起こり続けることを観察した。エブルらにより注目された観察の一つは、グリコシル化タンパク質とタンパク質物質の反応がアミノ酸残基のタンパク質鎖の位置で起こることが明らかなことであった。これに関してエブルらにより行われた確認実験は、遊離リシンがグリコシル化タンパク質の結合につきRNA アーゼのリシンと競合することを実証した。こうして、これらのデータから、リシンが後生的グリコシル化のインヒビターとして利用し得ることが推論された。しかしながら、この結論及びそれに導く基礎となる観察は、エブルらにより調製され、試験されたモデル系の比較的制限された状況のもとに考

慮されるべきである。明らかに、エブルらは、生体外及び生体内の両方のタンパク質の後生的グリコシル化の抑制に関して、本発明の基礎となる発見を認めていないし、また示唆していない。

エブルらの実験は、グルコースが常に存在する後生的グリコシル化最終生成物の生体内の生成における反応性の開裂生成物機構またはその他の機構を示唆していない。実際に、その他の研究者らは、この機構を支持し生体内の後生的グリコシル化最終生成物の生成を説明している（例えば、ハヤセ(Hayase)らの上記の文献(1989)、セル(Sell)及びモニエールの上記の文献(1989)、オイモミ(Dimomi)ら著、Agric. Biol. Chem. 53(6): 1727-1728(1989)、及びDiabetes Research and Clinical Practice 6: 311-313(1989)を参照のこと）。それ故、エブルらのモデル系におけるインヒビターとしてのリシンの使用は、生体内のリソームの存在下での後生的グリコシル化最終生成物生成の抑制、並びに糖尿病及び老化の合併症の回復における本発明の化合物の有用性を実証していない。

本発明に有益な組成物は、早期グリコシル化生成物の活性なカルボニル中間体と反応できる薬剤を含む。好適な薬剤は本発明の式(1)の化合物である。

同様に、本発明は後生的グリコシル化最終生成物の生成の抑制方法に関するものであり、この方法は病的タンパク質を本発明の組成物と接触させることを含む。病的タンパク質が食品（植物源または動物源の食品のいずれかを問わず）中に含まれる場合、これらの食品は種々の通常的手段により本発明の薬剤を含む組成物をそれらに適用し得る。

食品工業では、亜硫酸塩がマイラード反応を抑制することがかなり以前に知られており、これらが加工食品及び貯蔵食品に普通使用されている。しかしながら、近年、食品中の亜硫酸塩は喘息で過敏な反応、更には致命的な反応に関与していた。その結果、新鮮な果実及び野菜の亜硫酸塩処理が禁止された。そのアレルギー反応の機構は知られていない。それ故、本発明の組成物及び薬剤はこのような食品の処理における亜硫酸塩の無害の代替物を与える。

本発明の環境の説明から明かであるように、本発明の方法及び組成物は、動物及び植物の両方における重要なタンパク質の老化を阻止するのに有益であり、

の組成物の改変は食品損傷を遅延し、それにより食品を増大された貯蔵寿命にし、かつ消費者にとって更に大きな利用可能性のあるものにするのに有益である。餅等の生物適合性化合物による、現在使用されている防腐剤、例えば、ヒトにアレルギー及び喘息をひき起こすことが知られている二酸化硫黄の置換は、本発明の更に別の利点である。

本発明の治療上の関係は、先に示されたように、後生的グリコシル化及び架橋による重要なタンパク質の老化において同定された老化プロセスの阻止に関する。こうして、生体タンパク質、特に構造上の生体タンパク質、例えば、コラーゲン、エラスチン、神経タンパク質、腎臓糸球体基底膜及びその他の血管外の構成分が全て、本発明の実施からそれらの寿命及び作用の面で利益を得るであろう。こうして、本発明は、架橋病的タンパク質によるタンパク質の閉じ込めを伴う病氣、例えば、糖尿病、白内障、糖尿病性腎臓疾患、糸球体硬化症、末梢血管疾患、閉塞性動脈硬化、末梢神経障害、卒中、高血圧、アテローム硬化症、関節炎、関節周囲の硬直、皮膚の弾性の損失及びしわ形成、関節の萎縮、糸球体腎炎、等の発生率を低下する。同様に、これらの症状の全てが、真性糖尿病に冒された患者で見られる。こうして、本発明の治療方法は、高齢の患者または上記の病氣の一つを患っている患者に認められる症状の治療に適切である。

後生的グリコシル化生成物生成によるタンパク質架橋は、構造タンパク質、例えば、血管壁中のコラーゲンの溶解性を低下し（ブラウンリーら著、Science, 232, pp. 1629-1632 (1986)を参照のこと）、また血清タンパク質、例えば、リポタンパク質をコラーゲンに閉じ込めることがある。また、これは、内皮の増大された透過性を生じ、その結果、内皮下の基質中の融出血漿タンパク質の共有結合形の捕捉、及び酵素による生理的分解に対する血漿タンパク質及び基質タンパク質の両方の感受性の低下を生じることがある（ブラウンリーら著、Diabetes, 35, Suppl. p. 42A(1986)を参照のこと）。これらの理由から、慢性高血糖症により誘発された糖尿病性血管の進行性閉塞が、グルコース誘発架橋の過度の形成により生じると仮定された。このような糖尿病性のマクロ血管病変及びミクロ血管閉塞が、本発明の組成物及び方法を使用して後生的グリコシル化生成物生成の化学的抑制により有効に防止し得る。

これらの研究は、慢性的器官中の慢性的糖尿病性損傷の発生が主として高血糖症に関連し、その結果、脆性代謝調節が慢性的損傷を促進し、また更にその損傷を防止することを示す。ニコルス(Nicholls)ら著、Lab. Invest. 60, No. 4, p. 486 (1989)を参照のこと。この文献は、ネズミの糖尿病性神経障害における小島同系移植及びアミノグアニジンの効果を説明している。更に、これらの研究は、アミノグアニジンが糖尿病のラットで大動脈壁タンパク質架橋を減少することを示し、そして糖尿病の合併症の付加的な慢性的損傷につきブラウニーラによる先の研究(Science, 232, pp. 1629-1632(1986))を確認する。また、更に別の研究はアミノグアニジンによる腎臓中の免疫グロブリン補足の低下を示した(ブラウニーラ著、Diabetes, 35, Suppl. p. 42A(1986)を参照のこと)。

アミノグアニジン投与が糖尿病性神経障害の発生に介入するというストレプトゾトシン-糖尿病のラットモデルの更なる裏証が、糖尿病性腎臓疾患の特徴である腎臓の形態変化に関してブラウニーラ(1988)の上記の文献により提示された。これらの研究者らは、糖尿病性腎臓疾患の特徴的な構造上の異常性である増大された糸球体基底膜の厚さがアミノグアニジンで防止されることを報告した。

これらのデータは、一掃に考慮されると、本発明の教示による慢性的グリコシル化最終生成物(AGEと称する)の生成の抑制が糖尿病による構造上の外傷だけでなくAGEの生成により生じた老化中の変化を遅く早かれ防止し得ることを強く示唆する。

更に皮膚の細胞膜をもたらし赤血球の変形可能性の糖尿病誘発変化が、架橋の別の種化であり、アミノグアニジンがそれを生体内で防止することが示された。このような研究において、誘発された長期糖尿病のニュージーランド白ウサギが赤血球(RBC)変形可能性(df)に関する試験化合物の効果を研究するのに使用される。試験化合物は経口投与により100mg/kgの割合で糖尿病のラットに投与される(ブラウニーラ、Presentation of Abstract for Association for Academic Minority Physicians, Annual Scientific Meeting(1989))。

糖尿病のラット中のコラーゲンの増大された架橋がアミノグアニジンにより防止されることを示した。オックスランド(Oxland)及びアンドレアセン(Andreassen)著、"The increase in biochemical and biomechanical stability of co-

llagen in diabetic rats is prevented by aminoguanidine treatment", European Association for the Study of Diabetes, 75th Annual Meeting, p. 525A, Abstract No. 371, 1989は、糖尿病の熱安定性が保赤浴中の破断時間だけでなく機械強度により測定された場合にその効果を示した。ノウリス(Soulis)ら著、"Aminoguanidine reduces tissue fluorescent but not albuminuria in diabetic rats", 老化、糖尿病、及び栄養におけるマイラード反応に関するNIH会議、Bethesda, Maryland, 1988年9月22-23日30頁)は、蛍光及び溶解性により測定される大動脈中のコラーゲンに関する同効果を示した。

ギアムビオン(Giambione)及びブラウニーラ著、"Aminoguanidine Treatment Normalizes Increased Steady-state Levels of Laminin B1 mRNA in Kidneys of Long term Streptozotocin-diabetic Rats", Diabetes 38, Supplement 2:83A49回年度会議、American Diabetes Association(1989)は、糖尿病のラットのアミノグアニジン治療が腎臓中のラミニンB₁ mRNAの糖尿病により誘発される増加を防止することを示した。これはアミノグアニジンが基質の過剰生産(これは腎臓及びその他の器官中の基底膜肥大並びに尿管構造の形態上及び機能上の劣化をもたらす)を防止し得ることを示す。

糖尿病の更に別の結果は、慢性糖尿病に通常関連する低下された骨の形成を生じる高血糖症により誘発される骨質骨分化である。動物モデルでは、糖尿病は骨質により誘発される骨分化を70%低下する(Am. J. Phys., 238 (1980))。

本発明の組成物が生体内または治療目的で使用される場合、その中に使用される薬剤は生物適合性であることが望ましい。医薬組成物は治療有効性の本発明の薬剤または化合物で調製され、そしてこの目的に使用される既知物質から選ばれた医薬上許される担体を含んでもよい。このような組成物は、投与の方法に応じて、種々の形態で調製し得る。また、式Iの化合物の種々の医薬上許される付加塩が使用し得る。

液体形態は、投与が静脈内注射、筋肉内注射または腹腔内注射によるものである場合に使用される。適当な場合には、固体医薬形態、例えば、錠剤、カプセル、または液体投薬製剤、例えば、溶液及び懸濁液、等が経口投与のために調製し得る。皮膚または眼への局所適用または経皮適用のために、溶液、ローションまた

は軟膏が適当なビヒクル、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール中で溶解して調製されてもよく、ビヒクルはおそらく皮膚または眼への浸透を助けるために担体を含む。例えば、局所製剤は約10%までの式Iの化合物を含むことができる。その他の生体組織への投与に適したその他の形態がまた意図されている。

本発明の方法が治療用途を有する場合、治療を目的とする動物宿主は所定量の適当な医薬形態の一種以上の薬剤をそれに投与し得る。

投与は既知の技術、例えば、経口技術、局所技術及び非経口技術、例えば、皮内注射、皮下注射、静脈内注射または腹腔内注射によるだけでなく、その他の通常の手段により行われてもよい。薬剤の投与は、例えば、約25mg/kgまでの投薬量で延長された期間にわたって行われてもよい。

先に注目されたように、本発明はまた口腔中の非酵素的ブラウニングから生じる歯の変色を抑制する方法に関するものであり、この方法はこのような治療を要する患者に慢性的グリコシル化最終生成物の生成を抑制するのに有効な量の構造式Iの薬剤を含む組成物を投与することを含む。

口腔中で起こる非酵素的ブラウニング反応は歯の変色を生じる。現在使用される抗ブラーク剤は、この非酵素的ブラウニング反応を促進し、更に歯の汚染を促進する。近年、格別抗ブラーク性を有するカチオン性抗汚染剤の類が、口中で細菌を死滅させるための通常の使用のための経口リンス中で製剤化された。カチオン性防腐剤であるこれらの薬剤として、アレキシジン、セチルピリジニウムクロリド、クロルヘキシジングルコネート、ヘキサセチン、及び塩化ベンザルコニウムの如き薬剤が挙げられる。

クロルヘキシジン及びその他の抗ブラーク剤による歯の汚染は、明らかにマイラード反応の増進により生じる。ノルドボ(Nordbo)著、J. Dent. Res., 58, p. 1429 (1979)は、クロルヘキシジン及び塩化ベンザルコニウムが体外でブラウニング反応を触媒作用することを報告した。低誘導体及びアミノ基の塩を含む混合物に添加されたクロルヘキシジンは、マイラード反応を原因とする増大された着色を受けた。また、クロルヘキシジンの使用は増大された歯の外皮を生じることが知られている。ノルドボは、クロルヘキシジンが二つの方法、第一に、多くのアミノ基を含む歯の形成を阻害することにより、そして第二に、着色生成物をた

らすマイラード反応の触媒作用により歯の汚染を生じることを提案した。

この方法によれば、式Iの化合物が口腔中の使用に適した組成物に製剤化される。特に好適な製剤は、活性薬剤を含む経口リンス及び経口歯磨きである。

本発明の実施に際し、通常の製剤化技術が、このような経口リンス及び経口歯磨きの製剤化に公知である量及び組み合わせで典型的に使用される無形の医薬上許される担体を用いて使用される。

式Iの薬剤は、慢性的グリコシル化最終生成物の生成を抑制するのに有効な量で組成物中に製剤化される。この量は、勿論、使用される特別な薬剤及び特別な投薬形態で変化するが、典型的には特別な薬剤の0.01重量%〜1.0重量%の範囲である。

更に、上記の方法の薬剤は経口摂取または非経口投与後に唾液腺中で蓄積されるので、それらはこのようにして投与し得る。唾液腺中のこの蓄積は唾液腺へのそれらの分泌を生じ、その正味の結果は、それらが口腔中に効果的に入れられ、そこでそれらがそれらの所望の方法を行って得ることである。このような投与のために、特別な薬剤が通常の経口投薬形態または非経口投薬形態で製剤化し得る。特に望ましい投薬形態は、患者、特に高齢患者のコンプライアンスを最大にするようにビタミン製剤またはフッ化物製剤への薬剤の混入である。

式Iにより含まれる化合物は、当業界で公知の化学合成により容易に調製される。式Iにより含まれる化合物のうちの或るものは、薬品供給会社から容易に入手でき、かつ/またはそれに関して特別に公表された合成法により調製できる公知の化合物である。例えば、下記の化合物がアルドリッチ・ケミカル社(Aldrich Chemical Company (ウィスコンシン州、ミルウォーキー))またはシグマ・ケミカル社(Sigma Chemical Company (ミズーリー州、セントルイス))から市販されている。

2-ヒドロキシ-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン:

4-5-ジアミノピリミジン:

4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン:

6-(1-ピベリジノ)-2-4-ジアミノピリミジン3-オキサイド:

3-アミノ-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン:

4. 5-ジアミノピリミジン・
4. 5. 6-トリアミノピリミジン・
4. 5-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン・
2. 4. 5-トリアミノ-6-ヒドロキシピリミジン・
5. 6-ジアミノ-2. 4-ジヒドロキシピリミジン・
2. 4. 6-トリアミノピリミジン・
- 6-メチル-2. 4. 5-トリアミノピリミジン硫酸塩・
2. 4. 5. 6-テトラアミノピリミジン硫酸塩・
4. 5-ジアミノ-2. 6-ジチオピリミジン・
4. 5-ジアミノ-2-チオピリミジン・
4. 5-ジアミノ-6-ヒドロキシー-2-チオピリミジン・
4. 5-ジアミノ-2-ヒドロキシー-6-チオピリミジン硫酸塩・及び
4. 5-ジアミノ-6-メチル-2-チオピリミジン・

化学文献及び特許文献に記載され、またはその中に記載された方法により直接調製でき、そして式1により含まれるその他の化合物は、例えば、

4. 5-ジアミノ-2-メチルピリミジン・
 4. 5-ジアミノ-2. 6-ジメチルピリミジン・
 4. 5-ジアミノ-2-ヒドロキシピリミジン・
 4. 5-ジアミノ-2-ヒドロキシー-6-メチルピリミジン・
 - 2-ヒドラジノピリミジン・
 - 3-ヒドラジノ-1. 2. 4-トリアジン・
 - 3-ヒドラジノ-5-ヒドロキシー-1. 2. 4-トリアジン・
 - 3-ヒドラジノ-3-ヒドロキシー-1. 2. 4-トリアジン・
 5. 6-ジアミノ-3-ヒドロキシー-1. 2. 4-トリアジン・
- 及びそれらの医薬上許される酸付加塩またはアルカリ付加塩である。

実施例1

下記の方法を使用して架橋の目安であるウシ血清アルブミン(BSA)の蛍光のグルコース媒介の発生を抑制する本発明の化合物の能力を評価した。化合物を1.5M

血管外の損傷の如き後遺症をもたらす)を防止するのに使用し得る。この方法はアテローム硬化症及び結合組織病変(これらは糖尿病及び老化で起こる)を遅延し得る。局所及び全身の両方で治療を施すための投与の局所経路、経口経路、及び非経口経路が意図されている。

実施例2

錠剤	mg/錠剤
式1の化合物	50
澱粉	50
マンニトール	75
ステアリン酸マグネシウム	2
ステアリン酸	5

化合物、澱粉の一部及びラクトースを混合し、澱粉ペーストで湿式グラニュール化する。湿ったグラニュールをトレーに入れ、45℃の温度で一晩にわたって乾燥させる。乾燥したグラニュールを微粉砕機中で約20メッシュの粒子サイズに微粉砕する。ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及び澱粉の残部を添加し、全混合物を適当な錠剤プレスによる圧縮の前にブレンドする。錠剤を、4kgの硬度を有する11/32"のパンチを使用して232mgの重量で圧縮する。これらの錠剤はUSP XVIに記載された方法に従って0.5時間以内に崩壊する。

実施例3

ローション	mg/g
式1の化合物	1.0
エチルアルコール	400.0
ポリエチレングリコール400	300.0
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0
プロピレングリコール	10gにする量

のリン酸ナトリウム緩衝液、pH 4.4中の400 ミリモルのグルコース及び100mg/mlのBSAと共に1ミリモルの濃度で調製混合物中でインキュベートした。

インキュベーション混合物の試料を蛍光の測定のために直後に採取し、また37℃における1週間のインキュベーション後に採取した。夫々の試験化合物につき、緩衝液中の対照インキュベーションを化合物単独(C)、化合物+グルコース(G+C)、及び化合物+BSA(B+C)からつくった。更に別の組のグルコース及びBSA(B+G)のインキュベーションを基準対照(これらに対して、化合物の抑制能力が測定される)として調製した。夫々のインキュベーションを三重につくった。

蛍光(励起、370nm;発光、440nm)を蒸留水中で100倍に希釈した後に夫々の試料につき測定した。

夫々の試験化合物のブラウニングの抑制率(%)を以下のように計算した。夫々のΔFは、1週間のインキュベーション後のその試料の蛍光測定値(インキュベーション前のその蛍光値を表す。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{F_{B+C} - (F_{G+C} - (F_C + F_{G+C} + F_{B+C}))}{F_{B+C}} \times 100$$

(式中、BはBSAであり、Gはグルコースであり、かつCは試験化合物である)

1ミリモルの種々の試験化合物によるブラウニングの抑制率:

- 0% インヒビターなし;
 35.1% 4. 5-ジアミノピリミジン;
 41.1% 4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン;
 37.1% 6-(1-ヒペリジノ)-2. 4-ジアミノピリミジン3-オキサイド;
 68.9% 4. 5-ジアミノ-2-チオピリミジン;及び
 79.2% 4. 5-ジアミノ-6-メチル-2-チオピリミジン。

上記の実験は、この種の薬剤療法がタンパク質の後発的グリコシル化及びタンパク質とその他の巨大分子の間の架橋の形成に関連する病因を減少するという利益を有し得ることを示唆する。薬剤療法は糖尿病及び老化で起こるタンパク質の増大された補綴及び架橋(これは網膜損傷、並びに腱、靭帯及びその他の関節の

実施例4

経口リンス

式1の化合物	1.4 %
クロルヘキシジングルコネート	0.12%
エタノール	11.6 %
ナトリウムサッカリン	0.15%
FD&C ブルーNo. 1	0.001 %
ペパーミント油	0.5 %
グリセリン	10.0 %
トウイーン(Tween)60	0.3 %
水	100 %にする量

実施例5

緩り歯磨き

式1の化合物	5.5%
ノルブコール、水中70%	25%
ナトリウムサッカリン	0.15 %
ラウリル硫酸ナトリウム	1.75 %
カルボポール(Carbopol)934、水中6%の分散液	15%
スベアミント油	1.0%
水酸化ナトリウム、水中50%	0.75 %
二塩基性リン酸カルシウム二水和物	45%
水	100%にする量

実施例6

歯の表面で起こるような、表面のタンパク質の着色を防止する非酵素的ブラウニングのイントビターの能力を更に研究するために、下記の表面ブラウニング実験を行う。外皮で覆われた歯の表面の代替物として、露光されていない現象された写真紙を使用して紙基材料に定着されたタンパク質(ゼラチン、即ち、コラー

本発明は、その精神または必須の特徴から逸脱しないで、その他の形態で具体化され、またはその他の方法で実施し得る。それ故、この開示は全ての面で例示と考えられるべきであり、限定と考えられるべきではない。本発明の範囲は請求の範囲により示され、均等の意味及び範囲内に入る全ての変化がその中に包含されるものと意図される。

... and a

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210 (suppl. sheet (2))

- 1 Although claims 14-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2 The expression "inhibiting the advanced glycosylation of a target protein" is not a clear description of a therapeutic application. The search was therefore performed for the use against protein aging and for the amelioration of the complications of diabetes.
Claims Searched incompletely: 14-26
- 3 In view of the large number of compounds which are defined by the general formula of claims 1-3, 5, 14-16, 18, 17 the search was limited to the compounds mentioned in the description page 9 and pages 20-21 and in the claims 4, 6-9, 11, 13, 17, 19, 22, 14, 16.
Claims searched incompletely: 1-3, 5, 10, 12, 14-16, 18, 23, 25, 27

This sheet sets the patent family members relating to the patent documents cited in the abovementioned international search report. The members are as mentioned in the European Patent Office EDP file no. 1749377.
The European Patent Office is not responsible for third party's rights and merely gives for the purposes of information.

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
✓ WO-A- 9006117	14-06-90	US-A- 4912111 AU-A- 4626389 EP-A- 0447414	27-03-90 26-06-90 25-09-91
✓ EP-A- 0330263	30-08-89	JP-A- 1249757 US-A- 4980350	05-10-89 25-12-90
✓ EP-A- 0316852	24-05-89	US-A- 4908446 US-A- 4983604 JP-A- 2000156 US-A- 4978684 US-A- 5096703	13-03-90 08-01-91 05-01-90 18-12-90 17-03-92
✓ EP-A- 0222313	20-05-87	US-A- 4758583 AU-B- 610056 AU-A- 6495886 CA-A- 1294238 JP-A- 3103163 JP-A- 62142114 US-A- 4908446	19-07-88 16-06-91 21-05-87 14-01-92 30-04-91 25-06-87 13-03-90
✓ EP-A- 0359112	21-03-90	JP-A- 2167264	27-06-90
✓ EP-A- 0329496	02-11-89	JP-A- 2042053	13-02-90
✓ EP-A- 0327919	16-08-89	US-A- 4978684 AU-A- 2893589 JP-A- 2056413 US-A- 5096703	18-12-90 03-08-89 26-02-90 17-03-92

PCT/ISA/210

See also search report cited in this sheet: see Official Journal of the European Patent Office, No. 13/92

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶ 識別記号 庁内整理番号
C 07 D 401/04 2 1 1 7602-4C

F I

(72) 発明者 ワーグル ディリップ アール
アメリカ合衆国 ニュージャージー州
07024 フォート リー ハドソン テラ
ス 2329